

149

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-117491-00012-0000

RECIBO 2010-07-28 17:18:34 DEP. 2020 DIR. NULVACOR
LIB. 11 PATENTELIYB LIB. 379 PASLNACIONAL
APL 412 REPOSICION SERLCU Folio 30

Re: Expediente No. 05-117.491

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN GANADO VACUNO Y PORCINO".

Solicitante: SHERING PLOUGH LTD.

Nuestra Ref.: P2005/000163

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la referencia, por medio del presente escrito, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 32770, notificada por edicto desfijado el 21 de julio de 2010.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un Capítulo Reivindicatorio con 21 reivindicaciones que fue radicado el 3 de junio de 2009, en respuesta al primer estudio de fondo expedido por esa Superintendencia (SIC) el 6 de marzo de 2009. Según la Resolución No. 32770, dicho capítulo reivindicatorio cumple con las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Sin embargo, en la resolución impugnada el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

150
R

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que considero desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. a- i) La SIC insiste en que las patentes US4311857 (D1) y US6174540 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Despacho sostiene que D1 enseña ésteres de D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol y sus sales, composiciones que los contienen y su uso como agentes antibacteriales, que se diferencian de la presente invención únicamente en que en las formulaciones de D1 no se emplea triacetina. De otra parte, el Despacho señala que D2 divulga formulaciones inyectables que contienen un agente terapéutico seleccionado entre insecticidas, acaricidas, parasiticidas y AINES, tales como avermectinas, inhibidores COX-2, etc., en vehículos hidrofóbicos tales como la triacetina. Por lo tanto, el Despacho concluye que un técnico medianamente versado en la materia con el objetivo de desarrollar formulaciones inyectables de D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol habría empleado un vehículo convencional tal como la triacetina sugerido en D2.

ii) En respuesta a mis argumentos presentados en mi contestación al segundo examen de fondo, el Despacho argumenta que la inclusión de D2 como arte previo relevante se debe a que dicho documento reporta formulaciones inyectables que contienen triacetina, que no utilizan aceite de ricino, empleadas para destruir entidades invasoras del organismo, y que además presentan un efecto prolongado reduciendo el volumen de inyección, como las reivindicadas en la presente solicitud.

151
3

b- i) En primer lugar, debo subrayar una vez más que existen marcadas diferencias entre el arte previo citado y la presente invención. Las características estructurales y funcionales de cada uno de los desarrollos divulgados en D1 y D2, no proporcionan enseñanzas específicas que hubiesen motivado a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar una formulación estable que comprende florfenicol y triacetina.

Por un lado, D1 revela composiciones de Fórmula I, ésteres de D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol (florfenicol), sus composiciones y usos para tratar infecciones antibacteriales, dentro de los cuales no se encuentra descrito composiciones estables de florfenicol y triacetina; tal y como el Despacho asegura en la Resolución No. 32770.

Por otro lado, D2 revela formulaciones inyectables que contienen necesariamente aceite de ricino y un vehículo hidrofóbico (que comprende triacetina y otros solventes) con el fin de alcanzar una mayor duración en la actividad. La única referencia que se hace a formulaciones que no contienen aceite de ricino, es en la sección de antecedentes de D2 en donde se refieren someramente a formulaciones que solo contienen avermectina y triacetina. Sin embargo, nada en D2 sugiere que el éster de D(treo)-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol podría formularse apropiadamente con triacetina.

Según lo anterior, nada en el arte previo citado por el Examinador(D1 y/o D2) proporciona enseñanzas que hubiesen motivado a una persona medianamente versada en la materia a emplear triacetina como vehículo en una formulación de florfenicol con el fin de obtener una composición farmacéutica que provee: (i) una mayor estabilidad (composición que puede ser objeto de esterilización final a 121°C), (ii) una mayor biodisponibilidad al mejorar el perfil de absorción y (iii) una mejor reacción en el lugar de aplicación de la inyección con menor irritación e inflamación post-inyección.

Es más, el documento D1, considerado por el Despacho como el arte previo más cercano, de ninguna manera brinda motivación alguna que hubiese siquiera motivado a la persona medianamente versada en el arte a combinar sus enseñanzas con aquellas contenidas en D2.

El Manual Andino de Patentes (MAP) indica expresamente que “para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas

pueda hacerse, si no también que exista una “sugerencia o razón tal” que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos” (mi subrayado).¹

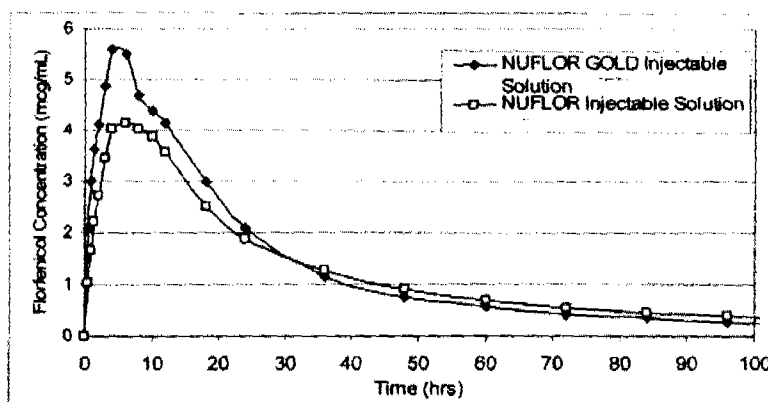
En el presente caso, si realmente existiera alguna motivación para combinar las enseñanzas de D1 y D2, entonces la persona versada en la materia igualmente optaría por emplear aceite de ricino en las formulaciones, tal como lo enseña D2, vehículo que no es esencial para las formulaciones de la presente invención. No le es dable al Examinador simplemente escoger, a su conveniencia, como si se tratara de armar una colcha de retazos, los elementos que le sirvan para llegar a la solución reclamada.

En este punto, **me permito solicitar respetuosamente** al Despacho se citen las indicaciones en D1, que conllevarían a una persona a incluir un vehículo adicional, que era empleado en el arte para otro tipo de principios activos (estructural y fisicoquímicamente no relacionados con ésteres de D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol).

ii) Por otra parte, y como prueba del nivel inventivo de las composiciones reivindicadas adjunto al presente memorial la solicitud para estudio de un nuevo medicamento (NADA-New Drug Application) que fue presentada por el Solicitante ante la FDA y que tras ser analizada por dicho organismo conllevó en la aprobación del medicamento (Anexo 1). Dicha NADA contiene, entre otros, la siguiente evidencia:

La Figura 1 del Anexo 1 muestra la concentración plasmática media para dos formulaciones farmacéuticas: NUFLOR[®], que está compuesto por florfenicol, N-metil 2-pirrolidona, PEG y propilenglicol (sin triacetina) y NUFLOR GOLD[®], que contiene florfenicol y triacetina, y corresponde a la presente invención.

Figure 1. Mean Florfenicol Plasma Concentration versus Time Following SC Injection of NUFLOR GOLD Injectable Solution or NUFLOR Injectable Solution in Cattle



¹ OMPI, Secretaria Comunidad Andina; 2004. Manual Andino de Patentes Sección 10.2, página 78, Ejemplo 1.

153
d

Esta figura ilustra la marcada diferencia en biodisponibilidad entre las dos composiciones, diferencia que es favorable para la formulación de la presente invención NUFLOL GOLD®. Esta ventaja resulta absolutamente inesperada y sorprendente frente a lo que hubiese sugerido el estado de la técnica, pues no existía sugerencia alguna que la inclusión de triacetina hubiese proporcionado esta mejora. Adicionalmente, la anterior información se complementa con las Figuras 1 y 2 del Capítulo Descriptivo, lo que conlleva a establecer que aún cuando otros vehículos o solventes pueden ser utilizados, la triacetina, específicamente en combinación con florfenicol, provee mejoras inesperadas en el perfil farmacocinético (mejor biodisponibilidad), debido a que la triacetina proporciona un perfil de absorción mejorado que permite alcanzar una concentración máxima en plasma (Cmax) mayor y una concentración terapéutica más rápido.

Esto concuerda con las directrices del Manual Andino de Patentes (MAP), que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad.²

Como ya se dijo, nada en D1 y/o D2 permitía prever estas mejoras en el perfil farmacocinético y biodisponibilidad causadas por la combinación específica de florfenicol y triacetina. Por el contrario, D2 enseña composiciones inyectables que comprenden necesaria y obligatoriamente aceite de ricino y un vehículo hidrofóbico (como triacetina y otros solventes) para alcanzar un efecto de larga duración. Además de que D2 no menciona el principio activo florfenicol o alguno relacionado estructuralmente, nada en dicho documento se refiere a una composición inyectable que logra alcanzar un Cmax mayor en menor tiempo. De igual manera D2 no enseña o siquiera sugiere efecto que pudiese tener la triacetina sobre la biodisponibilidad y el perfil farmacocinético de dichas composiciones inyectables. Menos aún lo hace D1, puesto que ni siquiera menciona la triacetina, ni mucho menos sus efectos sorprendentes al ser combinada con florfenicol.

iii) Ahora bien, me permito insistir en que D1 y/o D2 no enseñan ni sugieren que la triacetina sería un vehículo apropiado para una formulación inyectable de florfenicol o de algún compuesto similar a este. D1 ni siquiera menciona la triacetina. Por su lado, D2 tampoco ayuda a solventar esta ausencia de motivación, puesto que este documento se refiere a composiciones con un ingrediente activo completamente diferente al ingrediente activo de las composiciones de la presente invención

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.4.

Difiero respetuosamente de la opinión del Despacho cuando se refiere a D2, puesto que a pesar de que D2 presente formulaciones inyectables para destruir entidades nocivas invasoras del organismo, nada en dicho documento enseña, en primera medida que, el éster de D(treo)-1-aril-2-alcilamido-3-fluoro-1-propanol (florfenicol) podría formularse apropiadamente con triacetina. En segunda medida, y más importante, nada en D2 sugiere o enseña que al combinar ciertos fármacos con triacetina en una formulación inyectable se alcanzarían los resultados mejorados en la biodisponibilidad, menores efectos adversos locales post-inyección y mayor estabilidad, por lo tanto, nada en dicho documento podría prever los resultados sorprendentes de la combinación específica de florfenicol y triacetina, objeto de la presente invención.

Nuevamente, en ninguno de los documentos citados, de manera independiente o en combinación, existe alguna motivación o sugerencia expresa que hubiese conducido a seleccionar específicamente la triacetina, entre muchos otros vehículos disponibles en el arte (incluso los demás vehículos divulgados en D2 y D1, a saber: aceite de ricino, bencil benzoato, etil oleato monoglicéridos acilados, propil dicaprilatos, triglicéridos del ácido capríco/caprílico o combinaciones de estos, entre otros) como solvente particularmente preferido para el desarrollo de formulaciones inyectables de florfenicol, y mucho menos, que dicha combinación específica tendría efectos sorprendentes frente a formulaciones que no contienen triacetina, como se demuestra en el Anexo 1. Así, aun cuando el principio activo y la triacetina pueden ser conocidos en el arte, lo inventivo es justamente su combinación en una única formulación estable u ventajosa, pues no existe nada en el arte previo que hubiese motivado precisamente a emplearlos de manera conjunta. / /

iv) Finalmente, deseo anotar que para la SIC resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido proponer formulaciones de florfenicol que contienen triacetina. El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como "análisis hindsight". Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: "...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"³ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de

³ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 10.2.1.

una solicitud de patente, pues inevitablemente ésta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Lo anterior hace necesario que ese Despacho brinde más importancia al problema técnico planteado y a los medios realizados para llegar a la solución propuesta al momento de enfocar su análisis, en vez de limitarse a la simple comparación de las características técnicas del producto con alguna anterioridad, o aún peor, deduciendo que una invención específica es obvia a partir del conocimiento general disponible en el estado de la técnica.

Por supuesto que resulta obvio, después de conocer la presente invención, utilizar como vehículo del florfenicol la triacetina, pero antes del desarrollo de la misma a nadie se le había ocurrido efectuar tal combinación. Si la triacetina se hubiera utilizado efectivamente en D1 (todos los ejemplos emplean florfenicol y otros vehículos), es posible que sus autores hubieran por lo menos encontrado las ventajas de emplear triacetina frente a otros vehículos. Como éste no fue el caso, de nuevo insisto en que los resultados obtenidos no podían derivarse de D1 independientemente o en combinación con D2.

v) En gracia de discusión me permito anotar que el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para desarrollar una formulación como la aquí reivindicada, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.** En muchos casos, así como en la presente solicitud, lo que es “obvio intentar” es la variación de todos los parámetros de un proceso dado o el ensayar cada una de muchas posibles alternativas, hasta encontrar un resultado prometedor, para el que el estado de la técnica no proveía indicación de cuáles parámetros eran críticos, o no brindaba orientación de cuál de las muchas elecciones posibles sería exitosa.

De hecho, como lo ha indicado la Suprema Corte Canadiense, “Muy pocas invenciones tienen resultados inesperados. Prácticamente todo el trabajo investigativo se hace según orientaciones hacia donde el *estado de la técnica* apunta. Así entonces, y basados en la retrospectiva que brinda el estado de la técnica, se podría decir que en muchos casos no hubo creatividad inventiva en un nuevo desarrollo porque siempre se vería cómo logros anteriores apuntarían el camino”.⁴

⁴ Canadian Supreme Court decision (Faberwerke Hoecht A/G v Halocarbon (Ontario) Ltd (1979), 42 C.P.R. (2d) 145 at 155).

Esto quiere decir que por ejemplo, el análisis *canadiense* de obviedad es una evaluación estricta de si una persona versada en la materia hubiera sido guiada directamente y sin dificultad a la solución. El documento "A study of issues relating to the patentability of biotechnological subject matter: patentable invention"⁵, ilustra claramente este tipo de análisis de la no obviedad en el área biotecnológica, y concluye que el esfuerzo del trabajo investigativo intensivo no es visto como obvio en Canadá, aún más si el estado de la técnica no guía directamente y sin dificultad a la solución. Por ejemplo este documento anota igualmente que aunque la biotecnología es simple en teoría y los pasos y etapas involucradas son *directos y claros*, la "elegante simpleza" de los conceptos esconde "un cúmulo de improbabilidades y obstáculos que de deben ser superados antes de alcanzar resultados exitosos". Esta misma lógica es aplicable en invenciones químicas y farmacéuticas y los Examinadores en estas áreas deben asegurarse que sus objeciones en cuanto al nivel inventivo sean rigurosas y que no caigan fácilmente en la simplicidad del test "obvio intentar"; en particular, esto es cierto cuando se evidencian resultados ventajosos que pueden valorarse como una base objetiva de no obviedad.⁶

En el presente caso, no basta con citar la simple existencia de composiciones que comprendieran florfenicol y otras que comprenden el vehículo de triacetina. Deben citarse anterioridades que permitan deducir de manera obvia por una persona versada en el arte la solución al problema planteado, es decir, la invención. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica. Por el contrario, como lo ha reconocido el Tribunal Andino de Justicia, nada se inventa de la nada.⁷

El hecho de implementar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención. En efecto, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. En la resolución impugnada, la SIC parece desatender la jurisprudencia establecida por el el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente "...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona

⁵ Dr. John R. Rudolph, A Study of Issues Relating to the Patentability of Biotechnological Subject Matter: Table of Contents. Gowling, Strathy & Henderson. <http://strategis.ic.gc.ca/epic/internet/inipdp-dppi.nsf/en/ip00190e.html>. (Anexo 1)

⁶ Australian Patent Office. Manual of Practice and Procedures. 1 December 2006. 2.5.3.3.5 "Obvious to Try". http://www.ipaustralia.gov.au/pdfs/patentsmanual/WebHelp/Patent_Examiners_Manual.htm#National/Inventive_Step/2.5.3.3.5_obvious_to_try.htm. (Anexo 2)

⁷ Proceso 21-IP-2000, página 8, líneas 3 a 10.

normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”⁸

vi) Adicionalmente, como lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, y como lo cita el Despacho en la Resolución No. 32770 “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”⁹

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica. En el presente caso, D1 y D2 independientemente o en combinación, no enseñan formulaciones inyectables que comprenden florfenicol y triacetina para el tratamiento de infecciones en ganado vacuno y porcino, menos aún, que dicha combinación con triacetina proporciona una formulación con biodisponibilidad mejorada, menores efectos adversos locales post-inyección y una estabilidad incrementada que permite esterilización final a 121°C.

Dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de ciertas mejoras, y dado que éstas proveen ventajas comerciales competitivas y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. La SIC no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica.

⁸ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50 (anexo 4 de mi memorial del 03 de octubre de 2006).

⁹ Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

158

vii) El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca primero su atención en la comprensión del problema superado y la solución suministrada en ese momento por el solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto. Tal como lo enseña el Manual Andino de Patentes¹⁰, la aproximación problema-solución permite realizar un reconocimiento objetivo del cumplimiento o incumplimiento del requisito de nivel inventivo en solicitudes de patente.

La aproximación **problema-solución** se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y se realiza de acuerdo a la siguiente metodología:

A. **Determinación del arte previo más cercano.** En el presente caso, el arte previo más cercano corresponde a D1 que revela formulaciones que contienen ésteres de D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol.

B. **Determinación de las características técnicas que son diferentes al arte previo más cercano.** Como expuse anteriormente, la diferencia entre D1 y la presente invención es la presencia del vehículo triacetina en formulaciones de florfenicol. Nada en D1 y/o D2 enseña o sugiere que la triacetina podría ser un vehículo apropiado para el éster D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol en formulaciones inyectables, y más importante aún, de dichos documentos no habría sido posible prever los resultados mejorados de las composiciones de la presente invención.

C. **Identificación del problema técnico a solucionar.** En el presente caso, el problema técnico es la obtención de una nueva composición para el tratamiento de infecciones microbianas en ganado vacuno y porcino, que contiene un antibiótico derivado del cloranfenicol (florfenicol) y adicionalmente un vehículo como la triacetina, que permite obtener principalmente resultados mejorados en la biodisponibilidad.

D. **Verificar si el problema técnico definido se resolvió** con la invención reclamada y si dicha solución resultaría obvia para una persona medianamente versada en la materia. Los resultados ilustrados en el Capítulo Descriptivo (Figuras 1 y 2) y en el Anexo 1 (y Figura 1), demuestran que la combinación de florfenicol y triacetina en una formulación inyectable provee efectos mejorados en diferentes aspectos relacionados, principalmente la biodisponibilidad y el perfil farmacocinético, pero también, disminución en los efectos locales

¹⁰ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.2.1.

159

post-inyección y aumento de la estabilidad de la composición farmacéutica. Los anteriores resultados no podían derivarse de D1 y D2, independientemente o en combinación.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de cómo obtener la composición farmacéutica inyectable de la presente invención.

Nuevamente, si la SIC insiste en su posición de mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa y taxativa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a obtener específicamente la formulación con las características estructurales y funcionales de la presente invención.

4. Finalmente, me permito informar, que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en India (IN231245), Nueva Zelanda, Federación Rusa (RU2359659), Singapur (SG117271), Sur África (ZA2005/09544), Ucrania (UA81676) y **Perú** (PE5136)

Es importante resaltar que las oficinas de patente gozan de territorialidad e independencia para decidir autónomamente sobre la patentabilidad de una invención, y, a pesar de que la legislación se ha esforzado por armonizar los requisitos de patentabilidad, existen particularidades en algunos países. Sin embargo, estas diferencias se manifiestan principalmente cuando se trata de excepciones y exclusiones de materia patentable.^{11,12}

Por el contrario, los conceptos de requisitos de patentabilidad, como la novedad y el nivel inventivo que debe ostentar una invención para ser patentada, son esencialmente equivalentes y evaluados bajo los mismos parámetros a nivel mundial.

En cuanto a nivel inventivo se refiere, llamo la atención de ese Despacho a la definición de dicho requerimiento realizado por oficinas extranjeras que resultan relevantes en el presente caso.

¹¹ El Acuerdo sobre los ADPIC, Parte II — Normas relativas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual. Sección 5, Artículo 27. Materia patentable. (http://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/27-trips_04c_s.htm#5)

¹² OMC – Consejo ADPIC. EXAMEN DE LAS DISPOSICIONES DEL PÁRRAFO 3 b) DEL ARTÍCULO 27. RESUMEN DE LAS CUESTIONES PLANTEADAS Y LAS OBSERVACIONES FORMULADAS. 9 de marzo de 2006. (http://www.wto.org/spanish/tratop_s/trips_s/ipcw369r1.doc)

160

Entre otras, la legislación ucraniana establece que se considera que una invención tiene nivel inventivo cuando no es obvia para una persona versada en el arte, esto es, no se deriva obviamente a partir del estado de la técnica.¹³ La legislación en Singapur establece que una invención se considera que tiene nivel inventivo si no resulta obvia para una persona versada en el arte.¹⁴ La legislación de neocelandesa establece que una invención no debe ser obvia comparada con lo que es conocido, la invención debe involucrar algo más de lo que sería obvio para alguien con buen conocimiento y habilidades en el campo técnico.¹⁵

Ahora bien, el artículo 18 de la Decisión 486 considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.¹⁶ Así entonces, el requisito de nivel inventivo es claramente equivalente entre las legislaciones ejemplificadas anteriormente y la legislación colombiana, por lo que resulta a todas luces inconsecuente e incoherente que en esas jurisdicciones se acepte el carácter inventivo de la invención reivindicada, pero en la colombiana, teniendo la misma definición. Es decir, la pregunta que surge es por qué el Examinador colombiano, revisando los mismos antecedentes del estado de la técnica y las mismas reivindicaciones, llegue a un resultado distinto. Vale la pena resaltar en este punto que Perú, que como Colombia es miembro de la CAN y se rige por la misma legislación de propiedad industrial, concedió la patente equivalente a la presente solicitud colombiana, por lo que se entiende que bajo lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486, Perú considera que la invención aquí reivindicada es inventiva.

De nuevo, aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan

¹³ LAW OF UKRAINE. On the Protection of Rights to Inventions and Utility Models.

Chapter II. - LEGAL PROTECTION OF INVENTIONS (UTILITY MODELS): 7. An invention shall be considered as involving an inventive step provided that it is not obvious to a person skilled in the art, i.e. an invention does not proceed obviously from the state of the art. <http://www.sdip.gov.ua/eng/laws/special/1/>

¹⁴ Sinfapore, PATENTS ACT (CHAPTER 221)

Inventive step: 15. An invention shall be taken to involve an inventive step if it is not obvious to a person skilled in the art, having regard to any matter which forms part of the state of the art by virtue only of section 14 (2) and without having regard to section 14 (3). <http://statutes.agc.gov.sg/>

¹⁵ INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF NEW ZEALAND. Information Library. 01 Patents. 1 Introduction to Patents <http://www.iponz.govt.nz/pls/web/dbssiten.main>

¹⁶ Artículo 18.- Decisión 486: Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

13 161

equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

Así las cosas, solicito respetuosamente a ese despacho pronunciarse claramente sobre los hechos y elementos concluyentes que conducen a la SIC a evaluar el nivel inventivo de una manera diferente a la realizada por ejemplo por las oficinas peruana, australiana, neocelandesa y ucraniana. No se entiende como pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria, aunque la legislación que define el requisito de nivel inventivo sea equivalente entre todas estas jurisdicciones.

5. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

6. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Diagonal 34 No 5-28, de Bogotá.

Atentamente,

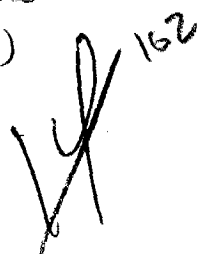
CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74295.

SECRETARÍA DE JUSTICIA Y COMERCIO
BOGOTÁ, D.C. 28 DE JULIO DE 2010
FOLIO 79.782.747
79782747
74295
Carlos R. Olarte

SECRETARÍA DE JUSTICIA Y COMERCIO
BOGOTÁ, D.C. 28 DE JULIO DE 2010
FOLIO 79.782.747
79782747
74295
NOTIFICADOR

→ ANEXO No 1 - (18 páginas) ^{Sponsor}
Date of Approval: **MAR 21 2008**  162

FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY

ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION

NADA 141-265

NUFLOR GOLD Injectable Solution

Florfenicol (with 2-pyrrolidone and triacetin)

Beef and Non-Lactating Dairy Cattle

For the treatment of bovine respiratory disease associated with
Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* in
beef and non-lactating dairy cattle

Sponsored by:

Schering-Plough Animal Health

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092085-00000-0000

Fecha: 2010/07/28 17:03:41 Dep. 4000 00113 JUN 2011
Ita 187 PRO-HUANO Dep. 520 DENUNCIAS
Act 411 PRESENTACION Folios 10

~~4~~

TABLE OF CONTENTS

I. GENERAL INFORMATION:.....	1
II. EFFECTIVENESS:.....	2
A. Dosage Characterization:	2
B. Substantial Evidence:.....	3
III. TARGET ANIMAL SAFETY:.....	7
A. Toxicity Study:.....	7
B. Injection Site Irritation Study:	10
IV. HUMAN FOOD SAFETY:	12
A. Toxicology:	12
B. Residue Chemistry:	13
C. Microbial Food Safety:	16
D. Analytical Method for Residues:	17
V. USER SAFETY:	17
VI. AGENCY CONCLUSIONS:.....	18
A. Marketing Status:	18
B. Exclusivity:	18
C. Patent Information:	18
VII. ATTACHMENTS:.....	18

I. GENERAL INFORMATION:

A. File Number: NADA 141-265

B. Sponsor: Schering-Plough Animal Health Corp.
556 Morris Ave.
Summit, NJ 07901

Drug Labeler Code: 000061

C. Proprietary Name: NUFLOR GOLD Injectable Soltuion

D. Established Name: Florfenicol (with 2-pyrrolidone and triacetin)

E. Pharmacological Category: Antimicrobial

F. Dosage Form: Sterile injectable solution

G. Amount of Active Ingredient: 300 mg florfenicol/mL

H. How Supplied: 100, 250, and 500 mL glass vials

I. How Dispensed: Rx

J. Dosage: 40 mg florfenicol/kg body weight once

K. Route of Administration: Subcutaneous in the neck

L. Species/Classes: Cattle/Beef and non-lactating dairy

M. Indication: NUFLOR GOLD Injectable Solution is indicated for treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* in beef and non-lactating dairy cattle.

II. EFFECTIVENESS:

A. Dosage Characterization:

Dosage characterization for NUFLOL GOLD Injectable Solution was based on the comparability of plasma florfenicol concentrations following subcutaneous (SC) injection of NUFLOL GOLD Injectable Solution and NUFLOL Injectable Solution (NADA 141-063). A crossover study was conducted in 24 feeder calves (12 males, 12 females) to compare the relative bioavailability of florfenicol when administered as NUFLOL GOLD Injectable Solution versus NUFLOL Injectable Solution.

Calves were divided into two treatment groups, each containing six male and six female calves. The calves were first administered NUFLOL GOLD Injectable Solution as a single SC injection of 40 mg florfenicol/kg body weight (BW) with a maximum injection site volume of 15 mL. After a 56-day washout period, NUFLOL Injectable Solution was administered as a single SC injection of 40 mg florfenicol/kg BW with a maximum injection site volume of 10 mL. Blood was collected from each calf before dosing (0 hours) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, and 120 hours after dosing. Area under the curve (AUC) was calculated from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last}) using the linear trapezoidal rule. Other pharmacokinetic estimates included the maximum plasma concentration (C_{max}), time to maximum plasma concentration (T_{max}), terminal elimination half-life ($T_{1/2}$), and duration of time during which drug concentrations exceeded 0.5 μg (mcg)/mL ($T > 0.5 \mu\text{g/mL}$), and 1.0 μg /mL ($T > 1.0 \mu\text{g/mL}$). Florfenicol pharmacokinetics were generated using WinNonlin version 4.1.

The pharmacokinetics of florfenicol after SC injection of NUFLOL GOLD Injectable Solution or NUFLOL Injectable Solution to cattle are described below in Table 1. and Figure 1.

Table 1. Pharmacokinetic Parameter Values for Florfenicol Following SC Injection of 40 mg Florfenicol/kg BW to Feeder Calves (n = 24)

	NUFLOL GOLD Injectable Solution				NUFLOL Injectable Solution			
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)
n	24	24	24	23 ²	24	24	24	23 ²
Mean	5.93	5.0 ¹	150.2	37.67	4.69	6.0 ¹	141.78	51.79
% CV	38.3	2.0-12.0 ¹	20.9	27.3	47.3	2.0-10.0 ¹	27.0	42.0

C_{max} : Maximum plasma concentration

T_{max} : Time at which C_{max} was observed

AUC_{last} : Area under the curve from time zero to the last quantifiable concentration

$T_{1/2}$: Terminal elimination half-life

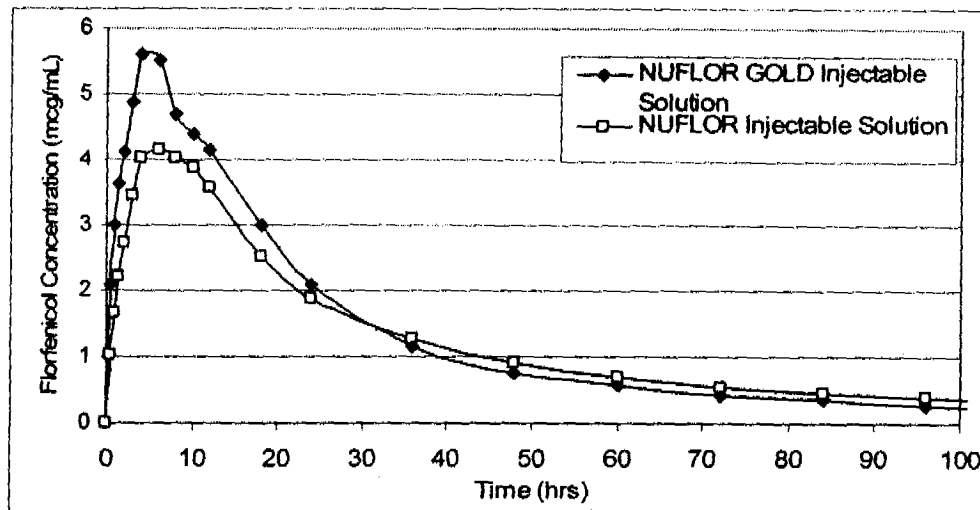
% CV: Percent coefficient of variance

¹ T_{max} is presented as the median value or range of observed values (minimum to maximum)

² $T_{1/2}$ value could not be accurately estimated for one calf

166

Figure 1. Mean Florfenicol Plasma Concentration versus Time Following SC Injection of NUFLOR GOLD Injectable Solution or NUFLOR Injectable Solution in Cattle



B. Substantial Evidence:

1. Natural Infection Clinical Field Study

- a. Title: An Evaluation of the Clinical Efficacy of NUFLOR GOLD in Comparison to Saline for the Treatment of Naturally Occurring Bovine Respiratory Disease; a Multi-center Pivotal Field Trial. Study No. C05-126-00. March 2006 to April 2006.

b. Study Investigators and Locations:

David T. Bechtol, D.V.M., Palo Duro Consultation Research and Feedlot, Canyon, TX

Breck D. Hunsaker, D.V.M., Ph.D., Horton Feedlot and Research Center, Wellington, CO

Edward G. Johnson, D.V.M., Johnson Research, LLC, Parma, ID

Kelly F. Lechtenberg, D.V.M., Ph.D., Midwest Veterinary Services, Inc., Oakland, NE

c. Study Design:

- i) *Objective:* To demonstrate the effectiveness of NUFLOR GOLD Injectable Solution for the treatment of BRD compared to saline.
- ii) *Test Animals:* Four-hundred eighty-six male (castrated and intact) and female pure- and cross-bred beef calves, five to eight months old, weighing 316 to 664 lbs, were enrolled in the study.

167

iii) *Experimental Design:* The study was conducted at four sites. At each site, calves were randomly assigned to treatment groups and allocated to pens. Males and females were randomized and penned separately. Calves were penned in blocks of four, and study pens were filled to capacity (eight calves per pen) in consecutive order. Treatments were commingled within pens, and the individual calf was the experimental unit.

Calves were enrolled in the study when they were diagnosed with BRD and met the enrollment criteria of depression score ≥ 2 and rectal temperature ≥ 104.0 °F or respiratory score ≥ 2 and rectal temperature ≥ 104.0 °F. The following clinical scoring scales were used:

Depression Scoring Scale:

- 0 = Normal: bright, alert, and responsive.
- 1 = Mildly depressed: may stand isolated with its head held down or ears drooping, but will quickly respond to minimal stimulation.
- 2 = Moderately depressed: may stand isolated with its head down; may show signs of muscle weakness (standing cross-legged or knuckling when walking); shows a delayed response to minimal stimulation or requires greater stimulation before showing a response.
- 3 = Severely depressed: may be recumbent and reluctant to rise, or if standing isolated, may be reluctant to move; ataxia, knuckling, or swaying may be evident when moving; eyes dull; head carried low with ears drooping; possible excess salivation/lacrimation.

Respiratory Scoring Scale:

- 0 = Normal: no abnormal respiratory symptoms are present; respiratory rate and effort are appropriate for the environment.
- 1 = Mild respiratory distress: serous nasal or ocular discharge and/or cough.
- 2 = Moderate respiratory distress: mucous or mucopurulent nasal or ocular discharge and/or increase in respiratory rate or effort.
- 3 = Severe respiratory distress: marked increased in respiratory rate or effort, including one or more of the following: open-mouth breathing, abdominal breathing, and/or extended head.

- iv) *Test Article Administration:* The test article was NUFLOR GOLD (florfenicol with 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution. The control article was saline (0.9% sodium chloride) injectable solution. Treatments were administered SC in the left side of the neck once on the day of enrollment (Day 0). The maximum volume per injection site was 15 mL.
- v) *Treatment Groups:* The evaluated treatment groups are described below in Table 2.

Table 2. Treatment Groups

Treatment	Dosage	No. of Animals ²
Saline	2 mL/15 kg ¹ BW SC once	122
NUFLOR GOLD Injectable Solution	40 mg florfenicol/kg BW (2 mL/15 kg BW) SC once	123

¹Volume equivalent to NUFLOR GOLD Injectable Solution dosage

²One site was excluded from the analysis due to a protocol deviation

A third treatment group was included in the study, but the results from this treatment group were not used as part of substantial evidence of effectiveness.

- vi) *Measurements and Observations:* The pivotal variable was the treatment success rate for BRD on Day 11. From Day 0 to Day 11, calves that were moribund due to BRD and calves with depression or respiratory scores of 3, regardless of rectal temperature, were classified as treatment failures and removed from the study. Calves that died or were euthanized were necropsied. Mortalities due to BRD were classified as treatment failures. From Day 3 to Day 10, calves with depression or respiratory scores ≥ 2 and rectal temperatures ≥ 104.0 °F were classified as treatment failures and removed from the study. On Day 11, all calves remaining on-study were classified as treatment successes if they had respiratory and depression scores ≤ 1 and rectal temperatures < 104.0 °F. All other calves were classified as treatment failures. Nasal swabs were collected for culture pre-treatment (all enrolled calves) and post-treatment (calves classified as treatment failures prior to removal). In addition, cultures were performed on lung tissue samples collected from necropsied calves.

The effectiveness of NUFLOR GOLD Injectable Solution for the treatment of BRD was evaluated by comparing the proportion of treatment successes in the NUFLOR GOLD Injectable Solution treatment group to the saline control treatment group.

vii) Statistical Methods: The treatment success rate for BRD was analyzed using a generalized linear mixed effect model with binomial error and logit link, with fixed effect of treatment and with random effects of site, treatment by site, pen within site, and treatment by pen within site. The statistical model employed the Kenward-Rogers approximation to determine the denominator degree of freedom for hypothesis tests.

After establishing statistical significance of overall treatment effect, the contrast between NUFLOR GOLD Injectable Solution and saline was evaluated. Statistical tests were conducted at the two-sided 0.05 level of significance.

- d. Results: Three-hundred fifty-six calves were included in the analysis of treatment success for BRD. The treatment success rate for BRD for the NUFLOR GOLD Injectable Solution treatment group (71.7%) was statistically significantly greater ($p = 0.0162$) compared to the treatment success rate for BRD for the saline control treatment group (42.9%). The BRD pathogens *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* were isolated from study calves. Minimum inhibitory concentration (MIC) data are summarized below in Table 3.
- e. Adverse Reactions: No adverse reactions associated with the administration of NUFLOR GOLD Injectable Solution were observed.
- f. Conclusions: The results of this study demonstrate that NUFLOR GOLD Injectable Solution, when administered as a single SC dosage of 40 mg florfenicol/kg BW, is effective for the treatment of BRD associated with *M. haemolytica*, *P. multocida*, and *H. somni* in beef and non-lactating dairy cattle.

2. Determination of MICs

The MICs of florfenicol were determined for *M. haemolytica*, *P. multocida*, and *H. somni* isolates obtained from calves enrolled in the BRD clinical field study described above using methods recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (M31-A2). Isolates were obtained from pre-treatment nasal swabs from all calves enrolled at three sites, post-treatment nasal swabs from treatment failures in the NUFLOR GOLD and saline control treatment groups at three sites, and lung tissue from one calf that died in the saline control treatment group. The results are shown below in Table 3.

Table 3. Florfenicol MIC Values¹ of Indicated Pathogens Isolated from Cattle with Naturally-Occurring BRD

Indicated pathogens	Year of isolation	No. of isolates	MIC ₅₀ ² (µg/mL)	MIC ₉₀ ² (µg/mL)	MIC range (µg/mL)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2006	158	1.0	1.0	0.5 to 32
<i>Pasteurella multocida</i>	2006	103	0.5	0.5	≤ 0.125 to 16
<i>Histophilus somni</i>	2006	85	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125 to 0.25

¹The correlation between *in vitro* susceptibility data and clinical effectiveness is unknown

²The MIC to encompass 50% and 90% of the isolates, respectively

III. TARGET ANIMAL SAFETY:

A. Toxicity Study:

1. Title: Florfenicol (SCH 25298)/2-Pyrrolidone/Triacetin Formulation: Subcutaneous Injection Target Animal Safety Study in Cattle. Study No. 03410. May 2004 to June 2004.

2. Study Director and Location:

Terry TerHune, D.V.M., Ph.D., HMS Veterinary Development, Inc., Tulare, CA

3. Study Design:

- a) *Objective:* To assess the safety of NUFLOR GOLD (florfenicol with 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution when administered to cattle by SC injection at doses of 40, 120, and 200 mg florfenicol/kg BW (1X, 3X, and 5X the labeled dose) for three consecutive days (3X the labeled duration).

The study was conducted in compliance with FDA's Good Laboratory Practice (GLP) requirements.

- b) *Test Animals:* Twenty-four cross-bred commercial cattle (12 castrated males and 12 non-pregnant females), five to seven months old, weighing 139 to 200 kg at the start of the treatment period.
- c) *Experimental Design:* On Day -21, 40 cattle were assigned to pens using a simple randomization procedure. On Day -8, 12 castrated males and 12 non-pregnant females were determined healthy and selected for the study based on physical examination findings, clinical pathology, and body weight. Cattle were randomly allocated to one of four treatment groups, as shown

below in Table 4. Test and control articles were administered on Days 1, 2, and 3. All cattle were euthanized and necropsied on Day 4.

Table 4. Treatment Assignments

Group	Treatment	NUFLOR GOLD Injectable Solution Dosage (mg florfenicol/kg BW)	No. of Animals	
			Male	Female
1	Control (saline)	0	3	3
2	1X	40	3	3
3	3X	120	3	3
4	5X	200	3	3

- d) *Test Article Administration:* NUFLOR GOLD Injectable Solution was administered SC at a dose of 40, 120, or 200 mg florfenicol/kg BW once every day for three consecutive days. Injections were administered in the left lateral neck on Day 1, right lateral neck on Day 2, and left lateral neck on Day 3. Saline at an equivalent volume to the 5X dose (0.6667 mL/kg BW) was used as the control article. A maximum of 15 mL was injected at each site.
- e) *Measurements and Observations:* Physical examinations were performed on Days -14, -9, -7, -1, 2, and 4. Temperature, respiratory rate, heart rate, mucous membrane color, and capillary refill time were recorded daily from Day -14 to Day 4. Body weights were collected on Days -21, -14, -9, -7, -1, 2, and 4. Feed and water consumption were measured daily from Day -14 to the end of the study (Day 4). Blood samples for hematology and serum chemistry were collected on Days -14, -10, -1, 2, and 4. Clinical observations of appetite, body condition, eyes, respiration, nasal discharge, locomotion/musculature, skin and hair coat, behavioral attitude, feces, and urine were made twice daily, Day -14 through Day 4. Plasma florfenicol concentration samples were collected on Days -1, 1, and 2. Gross pathology and histopathology were evaluated at necropsy (Day 4).
- f) *Statistical Methods:* Variables measured multiple times were analyzed using repeated measures analysis of covariance (ANCOVA) using the average baseline values as covariates. Main treatment effects and treatment by time interactions were evaluated at the 0.10 level of significance, and comparison of treatment by sex interactions and treatment by sex by time interactions were evaluated at the 0.05 level of significance. Variables measured only once, during necropsy, were analyzed using ANOVA, with treatment and sex as fixed effects, and with treatment evaluated at the 0.10 level of significance.

4. Results:

- a) *Clinical Observations:* Injection site swellings were observed in all cattle in the 1X, 3X, and 5X groups. Injection site swellings were not seen in the control group. Average daily feed intake was decreased in the 1X, 3X, and 5X groups, compared to the control group. Average daily water intake was decreased on Day 3 for the 1X group and on Days 2, 3, and 4 for the 3X and 5X groups, compared to the control group.
- b) *Mortality:* All cattle survived to scheduled euthanasia.
- c) *Hematology and Serum Chemistry:* Variations from the normal reference ranges were noted for some parameters, and some statistically significant differences were found. Hematocrit, hemoglobin, and red blood cells for some treatment groups had some statistically significantly lower values than the control group on various days of the study. Absolute lymphocytes, white blood cells, and absolute segmented neutrophils for some treatment groups had statistically significantly higher values compared to the control group on various days of the study. Albumin, alkaline phosphatase, globulin, phosphorus, and total protein were statistically significantly lower than the control group in some treatment groups on various days of the study. Cholesterol, direct bilirubin, total bilirubin, and aspartate aminotransferase for some treatment groups had statistically significantly higher values than the control group on various days of the study. However, no trends or patterns were found, and none of the differences were considered clinically relevant. The observed abnormalities were considered unrelated to test article administration.
- d) *Gross and Histopathological Observations:* Test article-related histopathologic findings were observed in the SC injection sites and included acute edema/fibrin, acute to subacute inflammation, and acute to subacute muscle degeneration.
- e) *Florfenicol Plasma Concentrations:* Florfenicol plasma concentrations at the anticipated peak of four hours after dosing tended to show dose-proportional increases. There were no obvious sex-related differences in florfenicol plasma levels observed in the study.

Florfenicol plasma concentrations at 24 hours after dosing (immediately prior to the next dose) were lower in proportion to the 1X dose so that the average 3X dose resulted in 79% of the expected exposure, and the average 5X dose resulted in only 69% of the expected exposure based upon plasma florfenicol concentrations achieved following a 1X dose.

5. Conclusion: NUFLOR GOLD Injectable Solution has an adequate margin of safety in beef and non-lactating dairy cattle when injected SC in the neck as a single dosage of 40 mg florfenicol/kg BW.

B. Injection Site Irritation Study:

1. Title: Florfenicol (SCH 25298)/2-Pyrrolidone/Triacetin Formulation: Subcutaneous Injection Site Irritation Study in Cattle. Study No. 03411. April 2004 to June 2004.

2. Study Director and Location:

Terry TerHune, D.V.M., Ph.D., HMS Veterinary Development, Inc., Tulare, CA

3. Study Design:

- a) *Objective*: To evaluate the injection site tolerance of NUFLOR GOLD Injectable Solution when administered to cattle as a single SC dosage of 0.13 mL/kg BW (equivalent to 40 mg of florfenicol).

The study was conducted in compliance with FDA's GLP requirements.

- b) *Test Animals*: Twenty cross-bred commercial cattle (10 castrated males and 10 non-pregnant females), 12 to 24 months old, weighing 378 to 498 kg at the beginning of the study.

- c) *Experimental Design*: Prior to the beginning of treatment (Day -5), 10 healthy, castrated males and 10 healthy, non-pregnant females were selected for the study. Cattle were randomly assigned to one of five treatment groups, as shown below in Table 5. The test article was administered on Day 0, 14, 21, 28, or 35, according to treatment group. All cattle were euthanized on Day 56, corresponding to 21, 28, 35, 42, or 56 days post-injection at necropsy.

Table 5. Treatment Assignments

Group	Treatment Day	Days post-injection at scheduled necropsy	No. of Animals	
			Males	Females
1	0	56	2	2
2	14	42	2	2
3	21	35	2	2
4	28	28	2	2
5	35	21	2	2

174

- d) *Test Article Administration:* NUFLOR GOLD Injectable Solution was injected SC in the neck at a dose of 0.13 mL/kg BW. A maximum of 15 mL was injected at each site. There were up to five injection sites per animal. No control article was used in the study.
- e) *Measurements and Observations:* Cattle were observed once daily for general appearance and abnormal clinical signs. Injection sites were visually inspected and palpated daily by a veterinarian, beginning two days prior to treatment and continuing for at least 14 days after treatment or until swellings were no longer palpable. At necropsy, gross and histopathologic examination was limited to the site of injection. The external skin surface, SC tissue, neck musculature, and deep muscle were examined at each site of injection. Special emphasis was placed on identifying gross lesions that would require trim out at slaughter.
- f) *Statistical Methods:* None

4. Results:

- a) *Clinical Observations:* No abnormal clinical observations were noted during the study. Injection site reactions and visible swelling on the neck were present in all treatment groups. These swellings became palpable one to two days after dosing, and resolved between 24 and 42 days post-injection.
- b) *Mortality:* All cattle survived to scheduled euthanasia.
- c) *Gross and Histopathologic Observations:* At necropsy, gross lesions were present at the florfenicol injection site in three of four cattle 56 days post-injection, in four of four cattle 42 days post-injection, in four of four cattle at 35 days post-injection, in four of four cattle at 28 days post-injection, and in four of four cattle at 21 days post-injection. Florfenicol-related histopathologic findings were observed in the SC injection sites and included subacute to chronic inflammation, edema, and fibrin. The severity and frequency of lesions decreased as the post-injection interval increased.
5. Conclusion: NUFLOR GOLD Injectable Solution, when administered to beef and non-lactating dairy cattle as a single SC injection at a dose of 0.13 mL/kg BW, (40 mg florfenicol/kg BW), can cause a transient local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

IV. HUMAN FOOD SAFETY:

A. Toxicology:

1. Summary of Toxicology Studies

In vitro and *in vivo* toxicity studies performed with florfenicol were conducted to support the original approval of florfenicol in cattle. Summaries of all toxicology studies for florfenicol are addressed in the FOI Summary for NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

No new toxicity studies were conducted to support the current NADA for florfenicol. However, an assessment of the effect of microbiologically active florfenicol residues on human intestinal flora after consumption of edible tissues of cattle was submitted for the current NADA. The information was reviewed and the conclusion was drawn that the amount of microbiologically active residues present in the colon after consumption of meat from animals treated with NUFLOR GOLD Injectable Solution [florfenicol (with 2-pyrrolidone and triacetin)] is too low to produce any adverse effect on the human intestinal flora.

2. Determination of No Observed Effect Level (NOEL) for chronic exposure and the NOEL for acute exposure

Determination of NOEL for florfenicol is addressed in the FOI Summary for NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

3. Acceptable Daily Intake (ADI)

Calculations of the ADI for florfenicol is addressed in the FOI Summary for NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

4. Safe Concentrations for Total Residues

Assignment of Safe Concentrations for florfenicol is addressed in the FOI Summary for NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

B. Residue Chemistry:

1. Summary of Residue Chemistry Studies

a. Residue Depletion Study

i. Title: SCH 25298: A final residue depletion study of florfenicol amine in cattle following subcutaneous administration of florfenicol 2-pyrrolidone/triacetin formulation. SPRI Study No. 03492

ii. Study Director and Laboratory:

Study Director (In life): Patrick Lockwood, D.V.M., Schering-Plough
Animal Health, Terre Haute, IN
Analytical Laboratory: Xenobiotic Laboratories, Plainsboro, NJ

iii. Test Article: NUFLOR GOLD Injectable Solution

iv. Test Animals: Twenty-nine Angus cattle (14 females and 14 males treated; 1 male control), six to nine months old, weighing 178 to 227.5 kg

v. Dose: One SC injection at 40 mg florfenicol/kg BW

vi. Results:Table 6. Uncorrected Mean Florfenicol Amine Residue Concentrations¹
(ppm) in Treated Cattle

Days Post Dose	Liver	Kidney	Muscle Leg/Loin	Injection Site Muscle	
				Surround	Core
14	7.698	0.913	0.167	0.366	120.874
	0.587	0.083	0.020	0.290	86.690
21	4.978	0.584	0.113 ²	0.175	96.953
	1.374	0.158	0.002	0.111	189.639
28	4.075	0.405	< LOQ	0.141	14.242
	1.199	0.048		0.074	16.794
35	2.112	0.206	< LOQ	0.104	0.107
	0.452	0.067		0.019	0.009
42	0.885	0.144 ²	< LOQ	0.075	0.125 ³
	0.622	0.059		0.019	0.055
49	0.540	< LOQ	< LOQ	0.061 ³	0.078
	0.282			0.003	0.002
56	0.387	< LOQ	< LOQ	0.059 ³	0.198 ³
	0.144			0.008	0.226
Control	0.131	.009	0.010	0.009	0.007
LOQ	0.1 ppm	0.1 ppm	0.1 ppm	0.05 ppm	0.05 ppm
LOD	0.028 ppm	0.047 ppm	0.005 ppm	0.005 ppm	0.005 ppm
Tolerance	3.7 ppm	None	0.3 ppm	None	None

LOQ: Limit of quantitation

LOD: Limit of detection

¹Levels uncorrected for method recovery; all values above LOQ²Mean of two values³Mean of three values

178
30

b. Residue Depletion Study

- i. Title: SCH 25298: A final residue depletion study of 2-pyrrolidone in cattle following subcutaneous administration in florfenicol 2-pyrrolidone/triacetin formulation. SPRI Study No. 04064.
- ii. Study Director and Laboratory:

Study Director (In life): Patrick Lockwood, D.V.M., Schering-Plough
 Animal Health, Terre Haute, IN
Analytical Laboratory: Analytical Development Corporation, Colorado
 Springs, CO, and Ricerca Biosciences, Concord, OH.
- iii. Test Article: NUFLOL GOLD Injectable Solution
- iv. Test Animals: Twenty-eight cross-bred beef cattle (14 male castrates, 14 females), eight to eleven months old, weighing 231 to 369 kg
- v. Dose: One SC injection at 40 mg florfenicol/kg BW
- vi. Results:

Table 7. Mean 2-pyrrolidone Concentrations in Liver and Injection Site Muscle

Group	n	Withdrawal Time	Liver, ppb Mean (SD)	Injection Site Muscle, ppb Mean (SD)
9	4	Untreated	190 (86)	44 (13)
8	3	28 Day	156 (67)	58 (29)
7	3	14 Day	150 (58)	177 (135)
6	3	10 Day	201 (42)	584 (261)
5	3	8 Day	248 (39)	585 (320)
4	3	6 Day	187 (111)	333 (211)
3	3	4 Day	116 (40)	784 (667)
2	3	2 Day	165 (38)	546 (558)
1	3	6 hr	26,875 (1680)	69,307 (5179)

SD: Standard deviation

c. Total Residue Depletion and Metabolism Study

The total residue and metabolism of florfenicol in cattle is incorporated by reference to NUFLOL Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

d. Comparative Metabolism Studies

The comparative metabolism studies conducted with florfenicol in the rat are incorporated by reference to NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

2. Target Tissue and Marker Residue Assignment

Assignment of the target tissue for florfenicol is addressed in the FOI Summary for NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

Because residues of 2-pyrrolidone return to background concentrations prior to the withdrawal time assigned to florfenicol (see section B.4., below), NUFLOR GOLD Injectable Solution will be regulated based on florfenicol. Thus, neither a target tissue nor marker residue assignment is needed for 2-pyrrolidone.

3. Tolerance Assignments

Assignment of tolerances for florfenicol is addressed in the FOI Summary for NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

Because residues of 2-pyrrolidone return to background concentrations prior to the withdrawal time assigned to florfenicol (see section B.4., below), NUFLOR GOLD Injectable Solution will be regulated based on the depletion of florfenicol amine, the marker residue for florfenicol. Thus, a tolerance assignment is not needed for 2-pyrrolidone.

4. Withdrawal Time

Based on a tolerance of 3.7 ppm for florfenicol amine, the marker residue, in the liver, the withdrawal time for NUFLOR GOLD Injectable Solution was calculated using the Agency's statistical tolerance limit algorithm (99% tolerance limit with a 95% confidence interval). The withdrawal time is 44 days.

C. Microbial Food Safety:

The Agency used a qualitative risk assessment to evaluate available microbial food safety information for the use of NUFLOR GOLD Injectable Solution in cattle for the treatment of BRD. This risk assessment procedure involved conducting (1) a release assessment to describe the probability of emergence of resistant bacteria or resistance determinants in cattle following the use of the antimicrobial new animal drug under the proposed conditions of use; (2) an exposure assessment to describe the likelihood of human exposure to any resistant bacteria or resistance determinants through consumption of edible products from treated cattle; and (3) a consequence assessment

to describe the potential human health consequences of exposure to the defined resistant bacteria or resistance determinants by considering the human medical importance of chloramphenicol in the treatment of human infectious diseases.

It was determined that the risk associated with the use of this product is MEDIUM. An overall risk of MEDIUM is compatible with the proposed conditions of use of florfenicol in cattle: a single, SC injection in the neck at a dose of 40 mg florfenicol/kg BW for the treatment of BRD.

D. Analytical Method for Residues:

1. Determinative Method

The HPLC determinative method for cattle liver is incorporated by reference to NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

2. Confirmatory Method

The LC/MS/MS confirmatory method is incorporated by reference to NUFLOR Injectable Solution (NADA 141-063) which was approved for use in cattle on May 31, 1996. This was codified on August 15, 1996 (61 FR 42383).

3. Availability of Method

The validated regulatory method for detection and confirmation of residues of florfenicol is available from CVM, FDA, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855.

V. USER SAFETY:

The product labeling contains the following information regarding safety to humans handling, administering, or exposed to NUFLOR GOLD Injectable Solution:

WARNINGS: NOT FOR HUMAN USE. KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. This product contains materials that can be irritating to skin and eyes. Avoid direct contact with skin, eyes, and clothing. In case of accidental eye exposure, flush with water for 15 minutes. In case of accidental skin exposure, wash with soap and water. Remove contaminated clothing. Consult a physician if irritation persists. Accidental injection of this product may cause local irritation. Consult a physician immediately. The Material Safety Data Sheet (MSDS) contains more detailed occupational safety information.

For customer service, to report suspected adverse reactions, or to obtain a copy of the MSDS, call 1-800-211-3573.

VI. AGENCY CONCLUSIONS:

The data submitted in support of this NADA satisfy the requirements of section 512 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and 21 CFR Part 514. The data demonstrate that NUFLOR GOLD Injectable Solution, when used according to the label, is safe and effective for the treatment of BRD associated with *M. haemolytica*, *P. multocida*, and *H. somni* in beef and non-lactating dairy cattle. Additionally, data demonstrate that residues in food products derived from beef and non-lactating dairy cattle treated with NUFLOR GOLD Injectable Solution will not represent a public health concern when the product is used according to the label.

A. Marketing Status:

Labeling restricts this drug to use by or on order of a licensed veterinarian. This decision was based on the following factors: (1) adequate directions cannot be written to enable lay persons to appropriately diagnose and subsequently use this product to treat BRD; and (2) restricting this drug to use by or on order of a licensed veterinarian should help prevent indiscriminate use which could result in violative tissue residues.

B. Exclusivity:

Under section 512(c)(2)(F)(ii) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, this approval qualifies for THREE years of marketing exclusivity beginning on the date of the approval.

C. Patent Information:

The sponsor did not submit any patent information with this application.

VII. ATTACHMENTS:

Facsimile Labeling:

- A. 100 mL vial
- B. 100 mL carton
- C. Product Information insert for the 100 mL vial
- D. 250 mL vial with attached, pull-out Product Information insert
- E. 500 mL vial with attached, pull-out Product Information insert

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

Radicación 05 117 491
Clasificación Internacional (CIP) A61K 31/56

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☒
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☒
No. Solicitud Internacional	PCT/US2004/016841		
Fecha de Presentación Internacional	28/Mayo/2003		

Título inicial: "composiciones y método para el tratamiento de infecciones en ganado vacuno y porcino".

En atención al Recurso de Reposición interpuesto en contra de la resolución No.32770 de fecha 25/06/2010, se presenta el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se consideraron el capítulo descriptivo comprendido en los folios 23-51, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 123-125 y las observaciones formuladas por el señor recurrente en el recurso de reposición de los folios 149-181 de la solicitud en estudio.

La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad sobre las siguientes solicitudes: US60/474,294 de 29/05/2003.

2. Objeto de la Invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos útiles para tratar enfermedades infecciosas del ganado como las enfermedades respiratorias bovinas multifactoriales causadas por cambios en las áreas de alimentación que producen excesiva mortalidad y reducción de peso y que aumenten los costos por la cantidad de agentes terapéuticos necesitados, el trabajo requerido para administrar estos agentes y el trabajo extra para aislar y observar los animales.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene un antibiótico derivado del cloramfenicol o triamfenicol tal como el flurfenicol.

3. Respuesta a los Argumentos del señor recurrente

En atención a los argumentos del señor recurrente se hacen las siguientes aclaraciones:

3.1 Argumentos frente a nivel inventivo:

El señor recurrente sostiene que:

"b- i) En primer lugar, debo subrayar una vez más que existen marcadas diferencias entre el arte previo citado y la presente invención. Las características estructurales y funcionales de cada uno de los desarrollos divulgados en D1 y D2, no proporcionan enseñanzas específicas que hubiesen motivado a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar una formulación estable que comprende florfenicol y triacetina. Por un lado, D1 revela composiciones de Fórmula 1, ésteres de D-treo-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol (florfenicol), sus composiciones y usos para tratar infecciones antibacteriales, dentro de los cuales no se encuentra descrito composiciones estables de florfenicol y triacetina tal y como el Despacho asegura en la Resolución No. 32770".

-Se concede la razón al señor recurrente en cuanto a que las composiciones de Fórmula 1, ésteres de D-treo-1-aril-2-acilamido-3- fluoro-1-propanol (florfenicol), sus composiciones y usos para tratar infecciones antibacteriales, dentro de los cuales no se encuentra descrito composiciones estables de florfenicol y triacetina.

El señor recurrente sostiene que:

"Por otro lado, D2 revela formulaciones inyectables que contienen necesariamente aceite de ricino y un vehículo bidrofóbico (que comprende triacetina y otros solventes) con el fin de alcanzar una mayor duración en la actividad. La única referencia que se hace a formulaciones que no contienen aceite de ricino, es en la sección de antecedentes de D2 en donde se refieren someramente a formulaciones que solo contienen avermectina y triacetina. Sin embargo, nada en D2 sugiere que el éster de D(treo)-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol podría formularse apropiadamente con triacetina".

-Se concede la razón al señor recurrente en cuanto a que las formulaciones inyectables de D2 contienen necesariamente aceite de ricino y un vehículo bidrofóbico (que comprende triacetina y otros solventes) con el fin de alcanzar una mayor duración en la actividad y que solo en la sección de antecedentes de D2 se refieren a formulaciones que solo contienen avermectina y triacetina. Sin embargo, nada en D2 sugiere que específicamente, el éster de D(treo)-1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol, podría formularse apropiadamente con triacetina.

El señor recurrente sostiene que:

"Según lo anterior, nada en el arte previo citado por el Examinador(D1 y/o D2) proporciona enseñanzas que hubiesen motivado a una persona medianamente versada en la materia a emplear triacetina como vehículo en una formulación de florfenicol con el fin de obtener una composición farmacéutica que provee: (i) una mayor estabilidad (composición que puede ser objeto de esterilización final a 121°C), (ii) una mayor biodisponibilidad al mejorar el perfil de absorción y (iii) una mejor reacción en el lugar de aplicación de la inyección con menor irritación e inflamación post-inyección. Es más, el documento D1, considerado por el Despacho como el arte previo más cercano, de ninguna manera brinda motivación alguna que hubiese siquiera motivado a la persona medianamente versada en el arte a combinar sus enseñanzas con aquellas contenidas en D2".

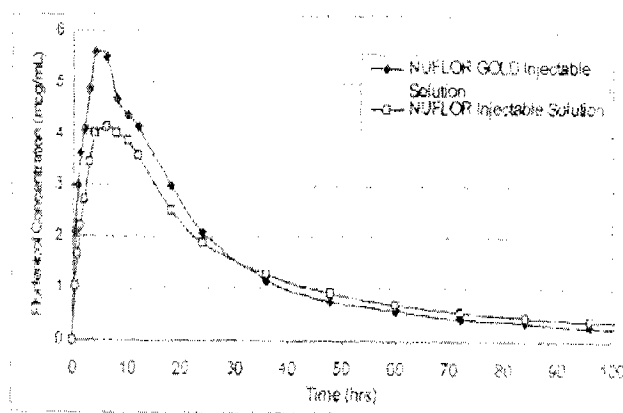
-De acuerdo al argumento anterior se concede la razón al señor recurrente.

El señor recurrente sostiene:

"ii) Por otra parte, y como prueba del nivel inventivo de las composiciones reivindicadas adjunto al presente memorial la solicitud para estudio de un nuevo medicamento (NADA- New Drug Application) que fue presentada por el Solicitante ante la FDA y que tras ser analizada por dicho organismo conllevó en la aprobación del medicamento (Anexo 1). Dicha NADA contiene, entre otros, la siguiente evidencia:

La Figura 1 del Anexo 1 muestra la concentración plasmática media para dos formulaciones farmacéuticas: NUFLOOR®, que esta compuesto por florfenicol, N-metil 2-pirrolidona, PEG y propilenglicol (sin triacetina) y NUFLOOR GOLD®, que contiene florfenicol y triacetina, y corresponde a la presente invención.

Figure 1. Mean Florfenicol Plasma Concentration versus Time Following SC Injection of NUFLOOR GOLD Injectable Solution or NUFLOOR Injectable Solution in Cattle



Esta figura ilustra la marcada diferencia en biodisponibilidad entre las dos composiciones, diferencia que es favorable para la formulación de la presente invención NUFLOOR GOLD®. Esta ventaja resulta absolutamente inesperada y sorprendente frente a lo que hubiese sugerido el estado de la técnica, pues no existía sugerencia alguna que la inclusión de triacetina hubiese proporcionado esta mejora. Adicionalmente, la anterior información se complementa con las Figuras 1 y 2 del Capítulo Descriptivo, lo que conlleva a establecer que aún cuando otros vehículos o solventes pueden ser utilizados, la triacetina, específicamente en combinación con florfenicol, provee mejoras inesperadas en el perfil farmacocinético (mejor biodisponibilidad), debido a que la triacetina proporciona un perfil de absorción mejorado que permite alcanzar una concentración máxima en plasma (Cmax) mayor y una concentración terapéutica más rápido.

Esto concuerda con las directrices del Manual Andino de Patentes (MAP), que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad.²

-Se concede la razón al señor recurrente en cuanto a que la formulación que contiene: florfenicol y triacetina, y corresponde a NUFLOOR GOLD®, de la presente invención, comparada con la que no contiene triacetina (figura 1, folio 152, pg 4, del presente recurso), mostró una mejora inesperada respecto a su perfil farmacocinético (mejor biodisponibilidad), atribuido a que la triacetina proporciona un mejor perfil de absorción lo cual permite alcanzar una concentración máxima en plasma (Cmax); acorde con las figuras 1 y 2, folios 50 y 51 de la presente descripción. Así mismo se aclara al señor recurrente, que no existe evidencia en la descripción que permita concluir que las diversas formulaciones de las reivindicaciones 15,19-21, presenten este mismo comportamiento o superior al de la formulación (NUFLOOR GOLD®) ya que dichos otros vehículos son compuestos químicamente diferentes; de donde se deriva que el resultado obtenido y mostrado en las figuras citadas antes, no se puede extender a las diversas composiciones que se reclaman en las reivindicaciones 15,19-21, por lo cual estas, no muestran nivel inventivo.

El señor recurrente sostiene que:

"Nuevamente, en ninguno de los documentos citados, de manera independiente o en combinación, existe alguna motivación o sugerencia expresa que hubiese conducido a seleccionar específicamente la triacetina, entre muchos otros vehículos disponibles en el arte

(incluso los demás vehículos divulgados en D2 y D1, a saber: aceite de ricino, bencil benzoato, etil oleato monoglicéridos acilados, propil dicaprilatos, triglicéridos del ácido caprílico/caprílico o combinaciones de estos, entre otros) como solvente particularmente preferido para el desarrollo de formulaciones inyectables de florfenicol, y mucho menos, que dicha combinación específica tendría efectos sorprendentes frente a formulaciones que no contienen triacetina, como se demuestra en el Anexo 1. Así, aun cuando el principio activo y la triacetina pueden ser conocidos en el arte, lo inventivo es justamente su combinación en una única formulación estable u ventajosa, pues no existe nada en el arte previo que hubiese motivado precisamente a emplearlos de manera conjunta".

-De acuerdo al argumento anterior, como ya se menciono antes, se concede la razón al señor recurrente.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda revocar parcialmente la resolución No.32770 de 25/06/2010, donde se niega el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-21 (folios 123-125) y en su lugar conceder la patente de invención para las reivindicaciones 1-14,16-18 y confirmar la decisión de negación para las reivindicaciones 15,19-21, de acuerdo a lo explicado antes (en las aclaraciones a los argumentos del recurrente).

Bogotá, D. C.,

Elaborado por: Lina del Carmen Mordecay Dunoyer

Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Aprobado por: José Luis Salazar López.